

Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-
Virchow-Krankenhaus (Direktor: Prof. Dr. E. Langer†,
Prof. Dr. H. W. Spier) und der ehemaligen Hautabteilung
des Städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin
(Chefarzt: Dr. med. K. Höfer)

Fieber bei Jarisch-Herxheimer-Reaktionen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

von Poncet, Richard

aus Dresden

1963

Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow - Krankenhaus (Direktor: Prof. Dr. E. Langerhans, Prof. Dr. H. W. Spier) und der ehemaligen Hautabteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin (Chefarzt: Dr. med. K. Höfer)

Fieber bei Jarisch-Herxheimer-Reaktionen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin



vorgelegt von

von Poncet, Richard

aus Dresden

Dekan: Professor Dr.med. Bernhard Schmidt
Referent: Professor Dr.med. Hans Wolfgang Spier
Korreferent: Professor Dr.med. Heinrich Teller

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promotionsdatum: 24. 5. 1963

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
1. Einleitung	5
2. Ursachen der Jarisch-Herxheimer-Reaktion	6
3. Jarisch-Herxheimer-Reaktionen bei anderen Krankheiten	7
4. Jarisch-Herxheimer-Reaktion und Fieber bei den verschiedenen Heilmitteln (Literaturübersicht)	9
5. Eigene Untersuchungen (erste Gruppe)	18
6. Eigene Untersuchungen (zweite Gruppe)	23
7. Schlußfolgerungen aus beiden Gruppen	24
8. Kasuistik	28
9. Diskussion	30
10. Zusammenfassung	33
11. Literatur	36

Als in den Jahren nach dem 2. Weltkrieg der starke Anstieg der Lues-erkrankungen in Deutschland zeitlich zusammenfiel mit der erstmaligen breiten Anwendung des Penicillins (P) bei dieser Krankheit, ergaben sich in vielfacher Hinsicht interessante klinische Beobachtungen bisherige Erfahrungen ergänzend, die in einem umfangreichen Schrifttum ihren Niederschlag gefunden haben. Danach hat das Penicillin nicht nur seine Bewährungsprobe bestanden, sondern es hat letztlich durch seine überragende Verträglichkeit und leichte Applikationsart sogar mit der Zeit alle bisher bewährten Behandlungsarten zu verdrängen vermocht.

Es ist kein Zufall, daß bei vielen dieser Arbeiten, die sich mit der Penicillintherapie der Syphilis befaßten, die sogenannte Jarisch-Herxheimer-Reaktion (JHR) besondere Beachtung fand, da sie die häufigste Nebenerscheinung darstellte und mit einer vorher nicht gewohnten Regelmäßigkeit auftrat. Wenn auch nach den Warnungen von Moore, Miescher, Langer, Thomas, Merklen, Dub, Holzel, Butterly u.v.a. gewisse Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere bei der L. des Zentralnervensystems, der congenitalen L. und der cardiovasculären L. wegen der möglichen Exacerbation der Krankheitsherde am Platze sind, so ist der klinische Verlauf der JHR bei den übrigen Formen doch im allgemeinen wenig besorgniserregend.

Eines der wesentlichsten Merkmale der JHR ist das sie begleitende akute Fieber, das im folgenden besonders untersucht werden soll, da interessanterweise heute bei der zunehmenden Anwendung der Antibiotica die sonstigen Erscheinungen der JHR zugunsten des Fiebers immer mehr zurücktreten. Diese Feststellungen werden übereinstimmend in der Literatur gemacht, u.a. von Luger, Pardo und Tucker, Barjakterovic, Beck, Campbell, Froitzheim,

Edeiken u. Mitarbeiter, Graciansky u. Mitarbeiter sowie Putkonen und Moore.

Nach den heute herrschenden Anschauungen besteht wohl kein Zweifel daran, daß das plötzlich nach Einsetzen der Behandlung auftretende Fieber in der Regel der JHR zuzurechnen ist, während die serologische Schwankung ins Positive, der sogenannte "serologische Herxheimer" nach Kogoy, besser nicht dazugerechnet werden sollte.

Ursachen der JHR

Bezüglich der Ursachen der JHR sind wir zur Zeit über einige lückenhafte Beobachtungen und entsprechende Vermutungen letzten Endes nicht hinausgekommen. Die verbreitetste Theorie von E. Müller ist diejenige, die auf der Annahme eines massenhaften Absterbens von Pallida-Spirochäten während der spezifischen Behandlung basiert, durch deren Zerfall pyrogene Substanzen - Endotoxine - freiwerden und den Körper überschwemmen, worauf der Organismus mit Fieber, Hautausschlägen und Verschlechterung des Allgemeinbefindens reagiert. Diese Gedankengänge sind naheliegend, da sie sich auf das jederzeit nachprüfbare Verschwinden der Erreger innerhalb der Effloreszenzen stützen können, das zeitlich mit der Auslösung der Reaktion zusammenfällt. Eine weitere Stütze erlangt diese Theorie durch die neueren Feststellungen, daß bei den spezifischeren Mitteln, die also mit größerer Treffsicherheit mehr Spirochäten auf einmal im Körper zerstören, die Fieberreaktionen heftiger werden und gerade die Stadien der L besonders reagieren, bei denen die Spirochätenzahl eine besonders große ist.

Histologisch waren naturgemäß nur die peripheren Syphilide zugänglich, da man während der JHR excidieren und Gewebeuntersuchungen anstellen konnte. Bei Gans sind die Einzelheiten ausführlich beschrieben. Heymann und Mitarbeiter beschreiben den histologischen Prozeß, der nur eine Dauer von 72 Stunden hat, mit Hyperämie, Oedem

und Leukocythenemigration, später mit Auftreten großer mononuclearer Zellen. Sie deuten ihre Beobachtungen als Überempfindlichkeitsreaktion. Eine Abschwächung mit ACTH wurde ohne Erfolg versucht.

Die zentralen Vorgänge während der JHR sind naturgemäß weniger leicht einer Untersuchung zugänglich. Hier kommen nach Herxheimer Reaktionen an den Hirnhäuten, klinisch als Kopfschmerzen beschrieben, in Betracht, und Alexander beschreibt Symptome von Labyrinthkrankungen sowie Reaktionen im Gebiet des Cochleariskernes und Vestibulariskernes. Das häufig beobachtete Erbrechen könnte mit einem Reiz im Vaguskerengebiet erklärt werden; warum sollte bei dieser Nachbarschaft nicht auch an eine zentrale Auslösung des Fiebers über das entsprechende Zentrum gedacht werden? Wenn auch die sonstigen Erscheinungen der JHR durch Antihistaminica offenbar gedämpft werden können, gilt dies doch nicht für das Fieber in seiner jeweiligen Höhe, wie Pastinszky und Vanos gezeigt haben. Das Fieber ist deshalb weniger wahrscheinlich durch histaminartige Substanzen in der Hutbahn erklärbar.

Wir haben in einigen Fällen im Moabiter Krankenhaus aus anderen Gründen bei unbehandelter früher L II vor der Behandlung eine Untersuchung des Liquors vorgenommen und dabei in 8 von 12 Fällen eine Verschiebung der Albumin-Globulinrelation festgestellt und dieses als Ausdruck entzündlicher cerebraler Gefäßprozesse gedeutet. Auch aus der Literatur ist bekannt (Dattner, Thomas), daß sich bei einem Großteil der Syphilitiker bereits in der Frühperiode passagere Liquorveränderungen finden. Takahashi, der den Liquor seiner Patienten während der JHR untersuchte und ein Ansteigen der Zellzahl fand, sowie Yoshiwo Nakakome, der über Globulinvermehrungen im Liquor unter verschiedenen Behandlungsarten berichtete, ergänzen diese Befunde.

JHR bei anderen Krankheiten

Wenn es auch keine JHR bei der Behandlung anderer Krankheiten mit antisyphilitischen Mitteln im eigentlichen Sinne gibt, so interessieren doch ähnliche Reaktionen mit spezifischen Heilmitteln bei Infektionskrankheiten, weil eine Parallele für den Versuch einer Erklärung der JHR nützlich

lich sein könnte. Merkwürdigerweise ist die Suche nach solchen Parallelen nicht erfolgreich. Die Beobachtungen sind spärlich und unvollständig.

In der Zusammenstellung von Mooser über das Rückfallfieber, das sich durch die Verwandtschaft der Erreger zunächst zum Vergleich anbietet, findet sich kein Hinweis auf irgendeine Exacerbation beim Beginn der Therapie mit modernen Antibioticis.

Bei der Chemotherapie der Tuberkulose sind eine Reihe von Nebenerscheinungen beschrieben worden, die aber fast ausschließlich als Unverträglichkeitserscheinungen den Heilmitteln zur Last gelegt werden müssen. Berichte im Schrifttum stammen u. a. von Dvořák, Harvey u. Salomon sowie Fust. Bei diesen Reaktionen ist eine Eosinophilie im Blut nachweisbar, während bei der JHR eine deutliche Verminderung der Eosinophilen beobachtet wird (de Seabra).

Die von Daddi und Corda beschriebenen Temperatursteigerungen innerhalb der ersten 24 - 72 Stunden nach Einsetzen der Therapie mit D-Cycloserin, einem Antibioticum mit spezifischer Wirkung auf die Tbc-Mycobakterien, die in 46 % der Fälle auftraten, sind noch am ehesten geeignet, als Vergleichsobjekt herangezogen zu werden.

Auch eine von Duperrat beschriebene hochfieberhafte Reaktion im Verlauf der Antibiotica-Behandlung einer ausgedehnten Staphylokokken-erkrankung der Haut gehört sicher hierher.

Neuerdings berichteten Riehl und Mitarbeiter sogar vom Auftreten einer JHR unter Griseofulvin-Behandlung in 2 Fällen. Es wurden zu Beginn der Behandlung an den mykotischen Krankheitsherden Hauterscheinungen im Sinne einer akuten vorübergehenden Exacerbation beobachtet und darin etwas Analoges zur JHR gesehen.

JHR und Fieber bei den verschiedenen Heilmitteln der Lues

(Literaturübersicht)

Es ist erklärlich, daß bei der Behandlung mit injiziertem Quecksilber, die von Herxheimer zur Zeit der damaligen Veröffentlichung geübt wurde, das die Reaktion begleitende Fieber nicht so augenfällig und gesetzmäßig verlief wie gerade die sonstigen klinischen Symptome der Reaktion, z. B. Aufflammen der Effloreszenzen und Kreislauf Kollaps, und nur gewertet werden konnte, wenn es "gleichzeitig mit anderen Erscheinungen der Reaktion eintritt und bald verschwindet". (Zitiert nach Herxheimer).

Eine Schlußfolgerung von Herxheimer verdient weiter noch hervorgehoben zu werden, weil sie immer wieder auch heute im Zusammenhang mit der Diskussion über den Entstehungsmechanismus der JHR Anlaß zu Spekulationen über die Relation zwischen der Stärke der Reaktion und einer günstigen Prognose in bezug auf die Heilung gegeben hat: "Man kann es geradezu als ein Gesetz aufstellen, daß die Schnelligkeit der Heilung der Effloreszenzen in direktem Verhältnis zur Intensität der Reaktion steht."

Jarisch beschreibt nur die anderen Symptome der JHR und widmet dem Fieber keine sonderliche Beachtung. Da er das Quecksilber nur äußerlich anwandte und damit eine langsamere Resorption erfolgte, ist es nur verständlich, daß auch keine so deutlichen Fieberanstiege beobachtet wurden.

Auch Jadassohn beschrieb bereits 1900 sowohl die Allgemeinreaktion als auch das dabei auftretende Fieber, und Rille veröffentlichte 1903 gleiche Beobachtungen, wonach auch diesen Autoren ein Verdienst zukommt, wie kürzlich Schönfeld in einer historischen Betrachtung feststellte.

Bei Anwendung des spezifischeren Salvarsans, ursprünglich als Ehrlich - Hata - Präparat 606 bezeichnet, trat das initiale Fieber im Rah-

men der JHR augenfälliger in Erscheinung, wobei allerdings zunächst die damalige Anwendungsweise nach der ursprünglichen Vorschrift Ehrlichs mit einer einzigen i. m. Injektion ein Depot innerhalb einer Muskelnekrose zu setzen, deren Wirkungen dann nach Wechselmann nur noch mit Morphinum zubeheerrschen waren, den Zusammenhang mit der L. nicht ganz so zwingend erscheinen ließ. Bei der i. v. Anwendung wurde der Zusammenhang deutlicher, da die örtlichen Reaktionen wegfielen. Unter anderem wies Neisser darauf hin, daß diese Reaktionen sich bei Nichtsyphilitikern niemals fanden, wenn sie Salvarsan erhielten.

Bei der Behandlung mit Neo-Salvarsan wurde die JHR in einem bestimmten Prozentsatz, der bei frischer L. nach Kolle - Zieler etwa 70% beträgt, beobachtet. Wegen der toxischen Begleiterscheinungen, die oftmals bedrohliche Ausmaße annahmen, wurde die JHR jedoch als unliebsame Komplikation betrachtet, die es galt, durch geeignete Anbehandlung, beispielsweise mit Wismutinjektionen, abzuschwächen.

Interessanterweise gibt es auch Hinweise über JHR beim Pollinischen Heilmittel, das etwa dem Zittmann Decoct entspricht und beim Mirion, das im wesentlichen ein unspezifisches Reizmittel darstellt (Dijodhexamethylentetramingelatinat). Cartia vermutet deshalb verständlicherweise, daß dem Pollinischen Heilmittel wegen der häufigen JHR eine spezifische Wirkung auf die Spirochäten zukommen müsse.

Das Auftreten der zur JHR gehörenden Symptome bei der Wismutbehandlung führte H. Müller zu der Spekulation über den Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Auftreten der Reaktion und der im Organismus erfolgenden Aufspaltung der einzelnen Bi-Komponenten bzw. deren Resorption, wobei bereits die JHR zum Maßstab der therapeutischen Wirksamkeit wird.

Daß eine JHR nach Heuck auch bei alleiniger Jodbehandlung auftritt - und hier besonders bei der i. v. Anwendung -, spricht demnach auch

für eine gute Wirksamkeit, mindestens aber für eine gewisse Spezifität, wie heute allgemein die JHR als Maßstab für treponemicid wirkende Substanzen gilt (Luger, Girard u. Jaubert).

Da bei der P. Behandlung mit den vorher erwähnten Ausnahmen ein leichter Ablauf der JHR erwartet werden konnte, gelang es andererseits dadurch, daß nur mit einem Heilmittel behandelt wurde, leicht, Feststellungen über die Häufigkeit der Reaktionen zu machen. Während früher mehr die toxischen Erscheinungen und Exacerbationen im Vordergrund standen, ist es beim P. vorwiegend das Fieber, das in einer kurzen initialen Zacke imponiert und bei dem charakteristischen Wohlbefinden der Patienten oft gar nicht bemerkt wird, sofern nicht regelmäßige Temperaturmessungen in sehr viel kürzeren Zeitabständen erfolgen, als das sonst in der Klinik üblich ist.

Wir beobachteten z.B. oft Temperaturanstiege bis 38° und darüber, die innerhalb von 3 Std. wieder zur Norm abgefallen waren und bei einer Messung z.B. um 14 Uhr und um 18 Uhr nicht erfaßt worden wären. Gleiche Beobachtungen gibt auch Langer an.

Als in Deutschland das P., das vorerst nur in kleinen Mengen zur Verfügung stand, in die Therapie der Syphilis eingeführt wurde, kam es zunächst vorwiegend dort zur Anwendung, wo andere Mittel nicht vertragen wurden oder eine Resistenz vorlag. Man hatte es also zunächst vorwiegend mit unbehandelten Fällen zu tun, die natürlich nicht entsprechend mehr reagieren konnten. Die häufigeren JHR fielen deshalb bei einer anderen Gelegenheit auf, nämlich bei der Go-Behandlung mit den für eine L. unbedeutenden Dosen von wenigen hunderttausend Einheiten Penicillin, die ausreichten, um eine vorher nicht bekannt gewesene aber als Doppelinfection immerhin im Rahmen der Erwartung liegende Lues durch die JHR in Erscheinung treten zu lassen. Es ergab sich damit die Möglichkeit, das P. als Diagnosticum zu verwenden, zumal auch in vielen Fällen nach Auslösung der JHR die serologischen Reaktionen positiv oder ins Positive umschlagend gefunden

wurden. Die zahlreichen Veröffentlichungen hierüber, u.a. von Beck, Schürmann, Greipel, Froitzheim, Henneberg, Martin und Rost, E. Langer, Hoede, Bauer, Ebinghaus u.a. verbanden diese Berichte meist mit der Vorschrift, bei jeder verdächtigen Temperaturerhöhung während der Behandlung der Go. und anderer Krankheiten mit Penicillin auf eine L. zu fahnden.

Heute, in einer Zeit, in der die Ärzte aller Fachrichtungen bis zum Zahnarzt das Penicillin und andere lueswirksamen Antibiotica fast so allgemein verwenden wie früher etwa das Pyramidon, ist diese Forderung, so begründet sie auch heute noch ist, fast zu einer historischen Reminiszenz geworden, da die Ärzte in der Praxis außer den Dermatologen wohl nur selten sich die Zeit nehmen, in jedem Fall einer Anwendung dieser Antibiotica das Auftreten von Fieber oder etwaigen Exanthenen vorübergehender Art vom Patienten herauszufragen, zu beobachten und entsprechend zu verwerten. Der Rückgang der Lueserkrankungen hat diesen Nachteil bisher scheinbar zu kompensieren vermocht. Es wird allerdings ab 1958 wieder über ein langsame, stetiges Ansteigen der venerischen Krankheiten Syphilis und Go. berichtet, wie eine Zusammenstellung von Siebert erkennen läßt, der seinerseits auch die dringende Warnung vor einem Nachlassen der ärztlichen Sorgfalt mit der Folge einer Maskierung der Syphilis ausspricht. Es dürfte auch die Befürchtung nicht ganz grundlos sein, daß hinfort vermehrt seropositive L. lat.-Fälle erstmalig zur Behandlung kommen werden, die zufällig durch eine serologische Untersuchung ermittelt werden, weil bei den häufigen Behandlungen banaler Infekte mit Penicillin die Lues gar keine Gelegenheit mehr findet, sich klinisch zu manifestieren. Auch Zingsheim weist in diesem Zusammenhang auf die Verschleierung von venerologischen Diagnosen durch Verabreichung von Antibioticis, insbesondere bei der Fluor-Therapie mit Tetracycline, Erythromycin, Chloramphenicol, Bacitracin und Oleandomycin hin.

Aus der Literatur der letzten Zeit läßt sich entnehmen, daß auch bei anderen Antibioticis, wie z.B. den oben genannten, eine JHR in ähnlicher Häufigkeit anzutreffen ist, jedoch auch wie beim Penicillin vorwiegend als Fieber. Nach den Untersuchungen Fegeler's soll die treponemicide Wirkung des Penicillins derjenigen anderer Antibiotica überlegen sein. Perin u. Mitarbeiter geben an, daß bei Aureomycin eine JHR im herkömmlichen Sinne fast nie auftritt, bei Tifomycin sei sie deutlicher. Rodriguez und Weinstein fanden bei Aureomycin lediglich Temperatursteigerungen ohne lokale Erscheinungen bei immerhin 101 Fällen. Taggart u. Mitarbeiter sahen bei Aureomycin und Chloromycetin durchweg mildere JHR als bei Penicillin. Irrgang u. Alexander behandelten eine kleine Gruppe luischer Neger mit Terramycin, wobei in 3 von 10 Fällen JHR auftraten, davon einmal nur als Fieber.

Das für die JHR charakteristische Fieber tritt nach den vorerwähnten Literaturangaben sehr bald nach dem Beginn der spezifischen Therapie auf, beim Penicillin etwa 2 bis 6 Stunden nach Erreichung eines therapeutisch wirksamen Penicillin-Blutspiegels, beim Neo-S trotz i. v. Applikation etwas später, aber auch innerhalb der ersten 24 Stunden und beim Wismut mit Verzögerung von oft einigen Tagen.

Neuere Erklärungsversuche für den Entstehungsmechanismus der JHR beziehen auch das Moment einer allergischen Reaktion (Sutton und Sutton) oder einer "Stress-Situation" (de Seabra) in ihre Überlegungen ein, wobei in logischer Folge die Einführung von Antihistamin-Präparaten in die Therapie der L. folgt. Pastinszky u. Varnos berichteten über mildere Reaktionen nach gleichzeitiger Anwendung von Pyribenzamin, wobei aber wieder nur die sonstigen Erscheinungen der JHR gedämpft wurden, ohne das Fieber zu beeinträchtigen. Vonkennel beschrieb die gute Verträglichkeit von einem Kombinationspräparat Penicillin mit Allercur.

Über die Möglichkeiten, das Fieber durch Cortisonpräparate abzuschwächen, sind die Meinungen nicht einheitlich. Sheldon, Heyman u. Evans fanden histologisch bei Tierversuchen sowohl Abschwächung als auch Unbeeinflussbarkeit der lokalen Reaktionen. Bei Mesaortitis wird Cortison dagegen nach Graciansky und Grupper, Braunsteiner sowie Luger zur Vermeidung bedrohlicher Zwischenfälle gelobt. Eine speziell fieberdämpfende Wirkung wird von keinem der Autoren hervorgehoben.

Fieber, das später auftritt oder länger während der Behandlung anhält, dürfte, wenn nicht sogar ausschließlich, so doch mindestens zum Teil andere Ursachen haben, wie z. B. Intoleranzerscheinungen gegen das Medikament, Aktivierung von Foci u. ä. In einer Arbeit von Barjaktarovič und Damjanovič, die sich näher mit den bei der Luestherapie auftretenden Temperaturen beschäftigt, wird dieser Unterschied anhand von 83 sehr eingehend beobachteten Fällen, deren Temperaturen auch kurvenmäßig erfaßt wurden, deutlich herausgestellt.

Von historischem Interesse ist auch die verschiedenartige Deutung der JHR in bezug auf die therapeutische Voraussage. Eine frühe Meinungsäußerung von Oppenheim ging dahin, daß eine überstarke JHR prognostisch ungünstig sei im Gegensatz zu der eingangs erwähnten Meinung von Herxheimer. Dagegen erklärt noch Wechselmann bei der damals gebräuchlichen Therapie mit einer einzigen Salvarsaninjektion, daß bei den Fällen, die eine JHR zeigen, wahrscheinlich die Dosis zu klein sei und die Reaktion möglicherweise auf eine durch zu geringe Dosen hervorgerufene biologische Erregung der Spirochäten zurückzuführen sei.

Aus einer Zusammenstellung der Ergebnisse der Penicillin-Therapie der Syphilis von Höfer und Biehler läßt sich eher entnehmen, daß eine klinische und serologische Heilung bei den Fällen, die eine

deutlichere JHR, mindestens aber eine hohe Temperaturzacke zu Beginn der Behandlung zeigten, schneller erfolgt, womit die Vermutung Herxheimers eine nachträgliche Bestätigung erfahren dürfte.

Die Beobachtungen Langers über den Zusammenhang einer günstigeren Penicillin-Blutspiegelkurve mit verzögerter P.-Ausscheidung bei den Fällen mit heftigerer JHR wäre geeignet, hierfür eine Erklärung zu geben.

Auch die Arbeit von Daeschlein, der die Häufigkeit der Fieberreaktionen, deren Zahl bei ihm größer ist als die der klassischen JHR, in Beziehung setzt zu den einzelnen Stadien der zur Behandlung gekommenen Lues-Fälle, bringt insofern interessante Ergebnisse, als er die höchste Zahl von Fieberreaktionen bei der späten L I und der frühen L II angibt.

Die jugoslawischen Autoren Barjaktarovič und Damjanovič, die den Temperaturverlauf bei 83 Fällen unter der Behandlung mit Penicillin, Arsen oder Wismut untersuchten, fanden 69 mal einen typischen Temperaturanstieg zu Beginn der Behandlung, der im Zusammenhang mit der Syphilis stand. Der hier sehr hohe Prozentsatz ist zweifellos auf die mit besonderer Sorgfalt durchgeführten Messungen zurückzuführen, da die Verfasser bereits 4 - 10 Tage vor der Behandlung bis zum 10. - 45. Tage nach dem Beginn der Behandlung laufende Temperaturkurven schreiben ließen. Der Zweck dieser Arbeit war es, nachzuweisen, ob von dem Ausfall dieser Temperaturkurven her irgendwelche prognostischen Schlüsse auf den Verlauf der Krankheit in klinischer und serologischer Hinsicht gezogen werden könnten; und sie mußten nach ihren Ergebnissen diese Frage verneinen. Offenbar reichen hierzu weder ihre Zahlen noch die Zeit der Nachbeobachtung aus. Jedenfalls hat sich nach Luger, Mierzinski u. a. doch mit der Zeit die Meinung immer mehr durchgesetzt, daß die JHR an sich in jedem Fall prognostisch günstig in be-

zug auf den Erfolg der Behandlung ist, wie es Herxheimer bereits von Anfang an vorausgesagt hat.

Die Häufigkeit der JHR bei der Penicillinbehandlung wird u. a. von Miescher, Incedayi und Graciansky und Mitarbeiter ziemlich übereinstimmend sonst mit etwa 50 % angegeben, wobei nach Langer bei der L. cong. der Prozentsatz über 50 % liegt und nach Hockenga u. Farmer bei der Paralyse bei 75 % liegen soll. Da die Stadien der L. unterschiedlich reagieren, nach Höfer und Biehler 30 % bei seronegativer L. I gegen 72 % bei florider L., werden diese Zahlen von dem jeweiligen Krankengut beeinflusst. Da außerdem die von Barjaktarovič beobachteten, nicht selten subfebrilen Temperaturen oft nicht erfaßt werden, kommen weitere Fehler hinzu, so daß die richtigen Prozentsätze eher noch höher veranschlagt werden müssen.

Nach Moore tritt die JHR bzw. die entsprechende Fieberzacke entweder heftig oder gar nicht auf, wobei es eine Schwellendosis von 10 i. E. /kg geben soll. Es wurde in diesem Zusammenhang von Farmer auch von einem "Alles oder Nichts-Gesetz" gesprochen. Es gelang Farmer sogar bei Frühsyphilis mit einer zweimaligen geringen Dosis von 10 bis 20 Einh. Penicillin/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 2 Tagen je eine Fieberzacke auszulösen, also sozusagen eine doppelte JHR. Mit einer Herabsetzung der P-Dosis konnte er die Höhe des Fiebers jedenfalls nicht beeinflussen.

Was scheinbar nur mit gewissen Schwierigkeiten erklärt werden kann, ist die Tatsache, daß erst von einem bestimmten Termin im Verlauf des Stadiums der L I an die JHR auszulösen ist, obwohl nach den heutigen Anschauungen und experimentellen Erfahrungen die Spirochäten sich vom Moment der Infektion an bereits im Körper vermehren - Teilung offenbar alle 33 Stunden nach Hollander und Mitarbeitern - und im Körper verteilen (Levaditi und Mitarbeiter).

Selbst wenn man die Vorstellung eines "Zerfallsfiebers" nicht als alleinige Ursache der Herxheimer-Fieberreaktion ansehen will, ist eine gewisse quantitative Relation zwischen zerfallenden Spirochäten und Fieberreaktion fraglos einleuchtend. Auch bildet sich bekanntlich der P.A. klinisch aus, trotzdem die Spirochäten bereits sehr früh, d.h. mit Sicherheit vor dem klinischen P.A. in die Blutbahn gelangen (Gougerot).

Es erscheint mithin nicht ausgeschlossen, daß bei besonders massiver Spirochäteneinsaat sowohl das Fieber der JHR als auch der P.A. relativ frühzeitiger zur Entwicklung kommen.

Nach Krantz und Crawford ist die Zeit, die zwischen Infektionstermin und Ausbildung des P.A. liegt, je nach der Zahl der aufgenommenen Spirochäten, der Virulenz der Erreger und der Reaktionsfähigkeit des Organismus verschieden lang. Daher erstaunt es nicht, wenn auch die JHR in einem Falle bereits nach 2 Wochen auftritt, während in anderen Fällen in der 3., 4. oder gar 8. Woche noch keine Temperaturerhöhung festgestellt wird. Warum allerdings gelegentlich auch bei der Erstbehandlung einer frühen L II keine Fieberzacke auftritt, läßt sich nicht schlüssig erklären. In manchen Fällen gelingt es, wie die unten angegebene Kasuistik zeigt, noch nachträglich einen anderen Infektionstermin zu ermitteln.

Daß nach der Infektion erst einige Zeit verstrichen sein muß, ehe man bei Beginn einer spezifischen Behandlung mit einer Fieberzacke rechnen kann, könnte deshalb damit zusammenhängen, daß erst eine gewisse Mindestzahl an Spirochäten erreicht sein muß. Die immerhin mögliche Vermutung, daß erst ein Minimum an Antikörpern gebildet sein muß und daß diese irgendwie an der JHR beteiligt sind, ist ziemlich abwegig, da schon ein Lipopolysaccharid aus *Salmonella abortus equi* beispielsweise sofort Fieberzacken bei Personen hervorruft, die sich bestimmt noch nicht mit den Salmonellen auseinander gesetzt hatten.

Wie weit andererseits die Antikörper im weiteren Verlauf der L II an der Abschwächung der JHR beteiligt sind, ist eine andere Frage, die zwar noch nicht erschöpfend beantwortet werden kann, die aber weiter in der Diskussion bleiben wird. In erster Sicht besteht insofern ein Zusammenhang, als es im Lauf der immunbiologischen Auseinandersetzung zwischen den Spirochäten und dem Wirtskörper zu einer durch Antikörper bedingten Verarmung an Spirochäten kommen kann.

Eigene Untersuchungen

Krankengut der Hautabteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit in den Jahren 1948-1951.

Ausgehend von der genauen Überprüfung der zur Behandlung kommenden ambulanten Go-Patienten, bei denen zur Ermittlung einer evtl. Doppelinfection der Temperaturverlauf gemessen wurde und wobei gelegentlich tatsächlich geringe Fieberwerte ermittelt wurden, gingen wir daran, die stationär behandelten L-Patienten während der Therapie fortlaufend in bezug auf ihre Körpertemperatur zu messen in der Hoffnung, neben den serologischen Reaktionen insbesondere für die Fälle ohne klinische Erscheinungen ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel in die Hand zu bekommen. Bei den der Untersuchung zugrunde liegenden Fällen wurde z. T. tagsüber 2 stündlich wässrig gelöstes P. in einer Menge von 50 000 i. E. und nachts ein Depotpräparat gegeben, z. T. aber auch nur mit Depotpräparaten in öliger Lösung bei täglicher Applikation von 600 000 i. E. gearbeitet. Da auf beiden Wegen ein gleichermaßen ausreichender P - Blutspiegel erzielt wird, dürfte dieser Unterschied keinen Einfluß auf die Ergebnisse gehabt haben.

Es zeigte sich, daß bei zweistündlichen Temperaturmessungen brauchbare Werte für eine annähernd genaue Kurvenschreibung zu erzielen

waren. 100 unausgesuchte Fälle wurden so kurvenmäßig erfasst. Davon zeigten 77 Temperaturerhöhungen irgendwelcher Art. Es waren vorwiegend die Frühsyphilisfälle, dazu eine Lebersyphilis und 6 L. lat., die nicht vorbehandelt oder jedenfalls nur ungenügend anbehandelt waren. Bei den 23 Fällen ohne Temperaturerhöhung war der Anteil der L. lat. mit 10 verhältnismäßig hoch. Die vorbehandelten Fälle waren sämtlich seropositiv bzw. wieder positiv, wobei in einigen Fällen eine erneute Infektion nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Um die Gesetzmäßigkeit des Fieberablaufs und die Gleichförmigkeit der ermittelten Fieberkurven deutlich zu machen, wurden diese auf dünnes Folienmaterial übertragen, übereinander geschichtet und gepreßt und dann unter durchfallendem Licht fotografisch reproduziert. Das relativ einfache Verfahren ist auf Seite 35 angegeben.

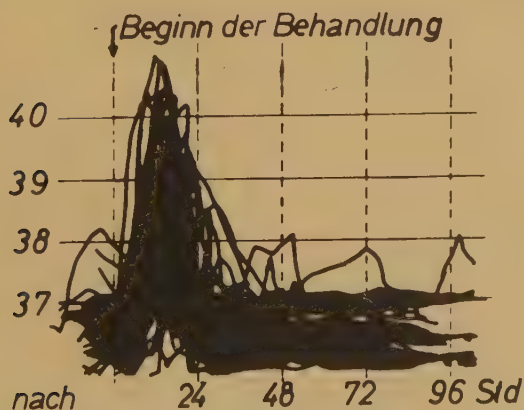


Abb. 1
Fieberkurven von 77 Pat., 31 L I, 11 L I/II, 29 L II
und 6 L lat. Fälle.

Schon bei der ersten oberflächlichen Betrachtung zeichnet sich eine charakteristische Kurvenführung heraus. Um diese noch deutlicher zu machen, erwies es sich als zweckmäßig, die abweichenden Kurvenverläufe herauszunehmen, um festzustellen, was an diesen Fällen klinisch besonderes ist. Eine weitere Fragestellung war, wie weit entsprechen diese jeweils typischen Fieberverlaufskurven auch entsprechenden Stadien oder Verlaufsformen der Lues.

Die auf Abb. 2 dargestellten 4 Kurven, die einen sehr unregelmäßigen Verlauf nehmen, sind offenbar noch von anderen Faktoren als der Syphilis bestimmt. Man sieht solche Kurven auch gelegentlich bei der Anwendung von Pyrifer (Eiweißstoffe aus apathogenen Colistämmen) zur Erzielung künstlichen Fiebers. Auch unspezifische Begleitinfekte, Foci o. ä., könnten diese Kurven so verändert haben. Sie zeichnen sich durch flachen Verlauf und verzögerten Rückgang zur Normtemperatur aus. Es sind späte L I Fälle, zwei bereits mit Roseola, also Übergang zur L II, die schon vor Beginn der Behandlung gelegentlich leichte Temperaturerhöhungen hatten.

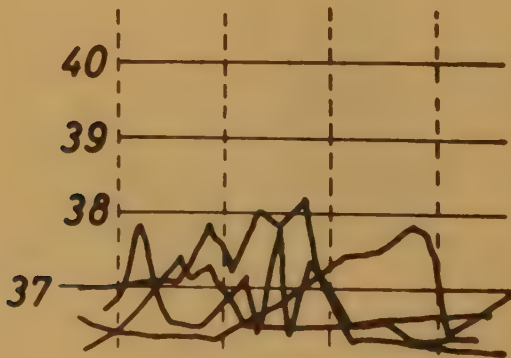


Abb. 2

Fieberkurven von 4 Pat. 2 L I/II ein Fall von L I seroneg. und ein Fall von L I seropos.

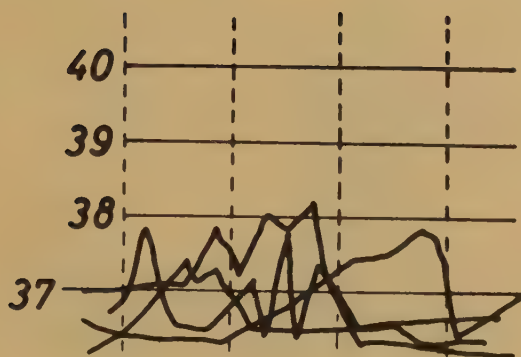


Abb. 3

19 Fieberkurven mit schwachem Ausschlag.

6 L I, 7 L II und 6 L lat. Fälle.

In der Abb. 3 sind 19 Kurven enthalten, deren gemeinsamer Verlauf sich durch einen oder 2 flache Gipfel innerhalb der ersten 24 Stunden auszeichnet und die dann im wesentlichen unter der 37° Grenze bleiben. Ihre höchsten Werte liegen noch unterhalb von 38°. Die Reaktionen sind irgendwie gehemmt; nach den eingangs erwähnten Theorien müßten hier weniger Spirochäten vorhanden oder deren Zerfall unvollständiger oder der Penicillinblutspiegel unregelmäßig gewesen sein. Es handelte sich hier um 6 L I-Fälle mit einer mutmaßlichen Infektionsdauer von 1 - 8 Wochen, die man aber ihrer klinischen Erscheinung nach noch als frühe L I-Fälle bezeichnen könnte. Die übrigen 13 Fälle waren durchweg späte L II bzw. L lat. Die serologischen Ausschläge sind hier absichtlich weggelassen, da die große Variationsbreite zwischen Positiv und Negativ nicht geeignet ist für eine klare Abgrenzung. 4 dieser Fälle wurden vorbehandelt, jedoch nicht mit P., sondern mit Wismut.

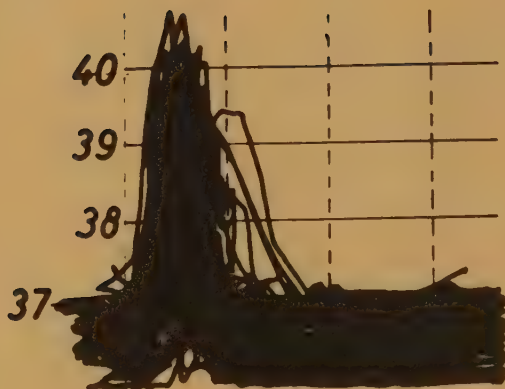


Abb. 4

54 Fieberkurven von 23 Pat. mit L I,
9 Pat. mit L I/II und 22 Pat. mit L II.

Die höchsten Fieberzacken sind auf Abb. 4 zu sehen. Es sind 54 Kurven, die mit einem oder ausnahmsweise 2 Gipfeln innerhalb der ersten 24 Std. bis zu 40°C und mehr erreichen, um dann wieder steil abzufallen. Auch ein stufenweises Ansteigen mit jeder Injektion (bei dem 2-stündlich injizierten in Wasser gelösten Penicillin) wurde wie bei Langer, Daeschlein und Waterstraat beobachtet.

Interessant ist nun die Frage, welche Fälle keinerlei Fieber produzierten. Hier sind es vor allem 10 L lat.-Fälle, deren Infektionstermin nicht mehr genau zu ermitteln war, möglicherweise aber lange zurück lag; weiter 8 unzulänglich vorbehandelte Fälle, die eigentlich zum Vergleich weniger geeignet sind und die eines der Heilmittel Neo S oder Bi nicht vertrugen hatten und deswegen einer P-Therapie unterzogen wurden, 2 ältere L II-Fälle und 3 frühe L I-Fälle, bei denen die

Immunitätsvorgänge bzw. die quantitative Spirochätenvermehrung offenbar noch nicht angelaufen waren.

Ein erkennbarer Zusammenhang erscheint aber noch nicht sehr zwingend. Immerhin sind die typischen Kurvenbilder in ihrer Charakteristik deutlich herausgekommen, so daß eine gewisse Gesetzmäßigkeit im Ablauf des Fiebers bei der JHR wohl erkennbar wird. Man erkennt z. B. ohne Mühe, daß nach 24 Stunden (gestrichelte Linie) die Temperatur größtenteils zur Norm zurückkehrt und unter 37° bleibt.

Eigene Untersuchungen 2. Gruppe

(Krankengut der Universitäts-Hautklinik der Freien Universität im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin).

Da die bisherigen Ergebnisse für weiterreichende Rückschlüsse insbesondere im Hinblick auf die Frage, wann die charakteristischen Fieberkurven bei der Therapie auftreten, nicht ausreichten, wurden noch die Lues-Fälle aus den Jahren 1954 - 1960 aus dem Krankengut des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses - und zwar nur die unvorbehandelten - in die Untersuchungen einbezogen. Auch hier wurden 2-stündliche Temperaturmessungen durchgeführt und über die ganze Zeit der ausschließlich stationären Behandlung fortgeführt. Die hier geübte Therapie mit 2 x tgl. 400 000 E Omnacillin gewährleistete ebenfalls einen kontinuierlichen therapeutischen P.-Blutspiegel, so daß in dieser Beziehung keine Differenzen zu erwarten waren. Die laufenden Fiebermessungen während der Behandlung ließen sich unschwer durchführen, da es sich ausschließlich um stationäre Behandlungen handelte. Durch die Reichhaltigkeit des Materials war es möglich, die Beobachtungen auf reine Erstbehandlungen zu beschränken.

Von diesen 102 Fällen verschieden fortgeschrittener Früh-Lues zeigten 77 Steigerungen der Körpertemperatur. Wieder zeichneten sich Kurvenverläufe ab, wie sie in den vorangehenden Abbildungen festgehalten sind. Den typischen Herxheimer-Verlauf mit einer spitzen hohen

initialen Fieberzacke - entsprechend dem auf Abb. 4 projizierten Typ - zeigten immerhin 46 Fälle. Eine flache Kurve nach dem Muster der Abb. 3 zeigten 29 der Fälle. Ohne jede Fieber-Reaktion blieben 25 Fälle. Atypische Kurvenverläufe wurden nur 4 mal beobachtet, eine verhältnismäßig geringe Zahl, die bemerkenswert ist.

Bei einer Aufschlüsselung der ermittelten Fälle mit Temperatursteigerungen fällt wieder und diesmal noch deutlicher ein gewisser Zusammenhang mit dem jeweils zur Behandlung kommenden Stadium der L bzw. der Zeit, die zwischen der Infektion und dem Behandlungsbeginn liegt, auf. Es ist dies das sozusagen einzige übergeordnete Prinzip, das bei diesen Messungen erkennbar wird: Während der ersten 2 Wochen etwa sind erhöhte Temperaturen wenig zu erwarten, dann treten ab 3. Woche zunehmend die typischen Herxheimer-Fieberzacken auf, während nach der 15. Woche kaum noch Fieber auftritt, und bestenfalls subfebrile Werte gefunden werden.

Schlußfolgerungen aus beiden Gruppen

Da offenbar eine Abhängigkeit der Fieberreaktionen von der Dauer der Erkrankung zu bestehen schien, wurde versucht, diese Zusammenhänge in einer graphischen Darstellung sichtbar zu machen. Es wurden deshalb aus dem Material beider Kliniken - aus den nunmehr 202 Fällen - alle diejenigen ausgesondert, bei denen der Infektionstermin nicht annähernd genau zu ermitteln war. Diese Darstellung zeigt auf Wochen abgerundet die jeweilige Fieberhöhe bei Behandlungsbeginn unter Berücksichtigung der Zeit, die seit dem Infektionstermin verstrichen ist.

Weil die Ermittlung des genauen Infektionstermins, der hierfür erforderlich ist, seine besonderen Schwierigkeiten hat und die Angaben der Patienten hier in der Regel durch Tendenzen zur Verschleierung und Täuschung, aber auch durch mangelhaftes Erinnerungsvermögen unzu-

verlässig sind, konnten hierfür nur solche Anamnesen verwendet werden, in denen ein einzelner zeitlich feststehender Geschlechtsverkehr (G. V.) für die Errechnung des Infektionstermins angegeben war. Prostituierte und Patienten, die während eines längeren Zeitraumes mit einem syphilitischen Partner Verkehr hatten, mußten ausgeschlossen werden. Die Verminderung der Gesamtzahl von 202 Fällen auf 113 Fälle wurde damit zunächst einmal in Kauf genommen.

Aus der graphischen Übersicht dieser 113 Fälle (Abb. 5) läßt sich unschwer erkennen, daß die typischen Herxheimer-Temperaturen in der 3. bis 15. Woche zu erwarten sind, auch wenn man berücksichtigt, daß vielleicht die zeitliche Einordnung im Einzelfall gelegentlich durch die genannten Fehlerquellen belastet ist, insbesondere bei den frühen L I-Fällen.

Deutlichere Zusammenhänge ergeben sich bei Gegenüberstellung von Fallzahlen und dem Anteil der Fieberreaktionen, wie sie in der folgenden Tabelle (s. Seite 26) enthalten sind, die die Zahlen aus der Abb. 5 verwertet. Es sind hier nur die Temperaturen über 37,5° berücksichtigt.

Aus den Angaben dieser Tabelle ist - auch unter Berücksichtigung der kleinen Zahlen - eine signifikante Häufung der Fieberreaktionen zwischen der 5. und 10. Woche post infectionem deutlich geworden, wobei der prozentuale Anteil ziemlich dicht an 100% herankommt.

Um auch die übrigen, bisher nicht verwerteten Fälle in bezug auf die Temperaturen der JHR auswerten zu können, wurde die folgende graphische Übersicht (Abb. 6) über die Fälle beider Gruppen, insgesamt 191 Patienten (11 Fälle wurden wegen vorangegangener Go-Penicillin-Behandlung weggelassen) angefertigt und dabei die Einteilung nach dem klinischen Erscheinungsbild als L I seronegativ - L I seropositiv - L I/II - L II - L lat. vorgenommen, da die Reihenfolge der klinischen Manifestationen letztlich auch abhängig ist von dem zeitlichen Abstand

Tabelle zu Abbildung 5

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	ab 18. Woche
-	6	12	6	7	10	3	15	3	9	7	10	1	5	2	2	1	10 Fallzahl
-	1	7	3	7	9	3	14	3	9	2	7	1	2	2	-	-	1 über 37,50
11 von 24 45, 83%				45 von 47 95, 74%				15 von 38 39, 47%									
(25, 55-67, 18) (20, 70-72, 62)				(85, 46-99, 48) (81, 73-99, 78)				(24, 04-56, 61) (20, 19-61, 44)								95% (1-2x) - 99% (Grenzen +)	

+) nach Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen 6. Aufl.

JHR - Temperaturen bei P - Behandlung der Syphilis

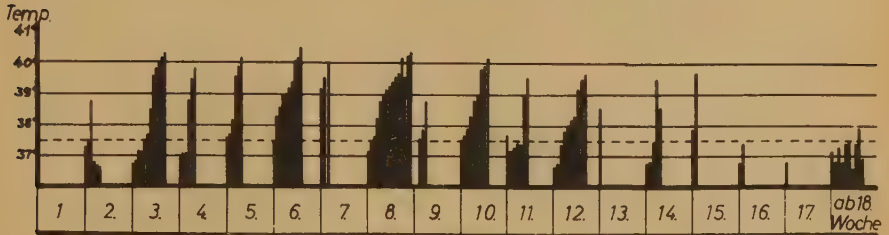


Abb. 5 Temperaturwerte von 113 Patienten, geordnet nach der Zahl der Wochen seit der Infektion.

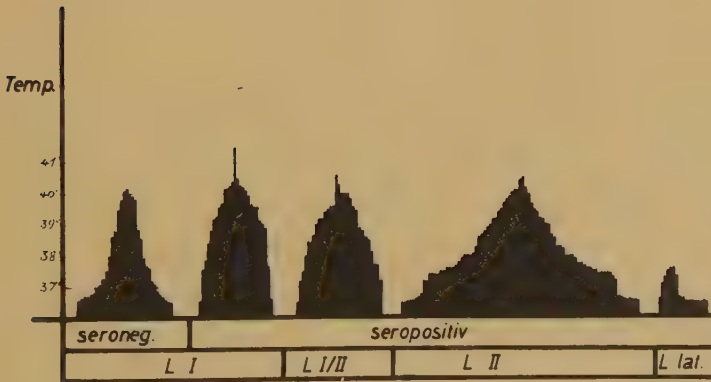


Abb. 6 Graphische Gesamtübersicht über die Temperaturwerte von 191 Patienten während der JHR, nach der klinischen Stadieneinteilung (symmetrisch) geordnet.

seit der Infektion. Man erkennt auch an dieser Abbildung 6 sehr deutlich die zunächst spärlicheren hohen Temperaturen in der seronegativen L I-Phase, die zahlreicheren hohen Fieberzacken bei der späten L I und frühen L II und die wenigen subfebrilen Temperaturen in der späteren Latenzperiode. Die hohe Zahl von 191 berücksichtigten Fällen verleiht dieser Aufstellung schon eine gewisse Bedeutung.

Kasuistik

Die im Folgenden kurz skizzierten Krankengeschichten von 6 Fällen stellen lediglich Beispiele dar, um die Schwierigkeiten bei der Erhebung der Anamnese in bezug auf den mutmaßlichen Infektionstermin und die Eingruppierung dieser Fälle zu beleuchten. Zugleich geben diese Krankengeschichten einen Überblick über das bearbeitete Patientenmaterial.

Fall 1 - Nr. 2969/56 - Ilse W. 21 J.

Einweisung durch das Gesundheitsamt. F. A.: Vater vermißt, Mutter angeblich gesund. E. A.: keine ersten Erkrankungen angegeben. In letzter Zeit zweimal in einem zweifelhaften Lokal auf der Suche nach Männerbekanntschaften angetroffen. Letzter G. V. vor 4 Wochen mit bekanntem Partner (bereits untersucht und z. Z. ohne Erscheinungen), sonst vor 8 Wochen mit unbekanntem Partner. Befund: makulöses Exanthem, generalisierte Skleradenitis, Seroreaktionen stark positiv, Spir. pall. pos. Bei Beginn der Behandlung mit insgesamt 12 Mega E. Omnacillin starke JHR mit Aufflammen des Exanthems und Fieberanstieg bis 38,3°.

Nach dem klinischen Bild und dem Verlauf ist der Infektionstermin vor 8 Wochen anzunehmen.

Fall 2 - Nr. 4218/56 - Lothar Kl. 18 J.

Einweisung durch das Gesundheitsamt. F. A.: Mutter an Gehirnkrebs gestorben. E. A.: Masern, Windpocken, Verbrühung der re. Bauchseite. Zweimal Gehirnerschütterung. Letzter G. V. vor 14 Tagen, vorletzter vor 8 Wochen, nicht näher zu ermittelnde Partnerinnen. Befund: P. A. an der glans und Abklatsch-P. A. am praeputium. Spir. pall. pos. Serumreaktionen stark pos. Unter der Behandlung mit insgesamt 12 Mega E. Omnacillin zu Beginn Fieberzacke von 39,6° ohne Exanthem.

Der Verlauf macht es wahrscheinlich, daß der G. V. vor 8 Wochen der mutmaßliche Infektionstermin war.

Fall 3 - Nr. 11793/58 - Christa Sch. 20 J.

Einweisung durch das Gesundheitsamt. F.A.: Mutter Suicid. Vater kriegsbeschädigt; ein Bruder schwermütig. E.A.: Als Kind Masern, Kopfgeschwüre. Seit 2 Jahren aus dem Elternhaus wegen Differenzen mit der Stiefmutter. Arbeitet als Serviererin, zeitweise wohnungslos. Letzter G. V. vor 4 1/2 Wochen, vorletzter vor 10 Wochen und einer vor 14 Wochen mit anderen Partnern. Bei dem Partner von vor 4 1/2 Wochen wurde jetzt ein beginnender P.A. festgestellt. Befund: Papeln am Genitale, regionäre Lymphadenitis. Spir. pall. pos. Seroreaktionen stark pos. Verlauf: Zu Beginn der Omnacillinbehandlung von insgesamt 12 Mega E. nur Temperaturerhöhung bis 37,8°, kein Exanthem.

Nach dem Verlauf ist der Infektionstermin vor 10 oder 14 Wochen anzunehmen; genauere Klärung ist nicht möglich, da die damaligen Partner nicht greifbar sind.

Fall 4 - Nr. 8043/55 - Heinz N. 24 J.

Einweisung durch das Gesundheitsamt. F.A.: unauffällig. E.A.: Mit 15 J. Typhus, sonst angeblich gesund. Von der Ehefrau wird aber mitgeteilt, daß Pat. vor 5 Monaten in einer Universitätsklinik 2 Penicillinkuren wegen L II erhalten habe. Letzter G. V. vor 9 Wochen. Vor 6 Wochen begann angeblich die Ausbildung multipler P.A., die jetzt vom Lagerarzt festgestellt wurden. Befund: Multiple P.A. am penis. Spir. pall. pos. (Seroreaktionen: MTr - MKI + Kahn + Cardiolipin ++). Unter der Behandlung mit Omnacillin, insgesamt 12 Mega E., kein JHR, keine Temperaturerhöhung.

Ehefrau wurde einen Monat früher mit L II eingewiesen.

Die schwachen Seroreaktionen, besonders die Cardiolipin-Reaktion, rühren offenbar noch von der vorher durchgemachten L her. Unter diesen Umständen müßte es sich um eine frühe L I mit verzögertem klinischen Ablauf handeln.

Fall 5 - Nr. 9468/55 - Else Gr. 19 J.

Einweisung durch das Gesundheitsamt. F.A.: Vater an Krebs gestorben; Mutter Schlaganfall vor 3 Wochen, jetzt gelähmt. E.A.: Angeblich vor 8 Wochen G. V. mit suspektem Partner. Seit 6 Wochen wiederholt G. V. mit festem Partner, der vor 2 Monaten einen P.A. gehabt haben soll. Pat. begab sich deshalb in ärztliche Behandlung und sollte eingewiesen werden. Sie entzog sich darauf der Behandlung und wurde durch das Amt eingewiesen.

Befund: P. A. an der li. gr. Labie, perianale Papeln, Skleradenitis, fleckförmiges Leukoderm am Nacken. Spir. pall. pos. Seroreaktionen stark positiv. Verlauf: Unter der Behandlung mit insgesamt 6 Mega E. Omnacillin zu Beginn mäßige JHR mit Temperaturen bis 37,6°.

In diesem Fall liegt der Infektionstermin wahrscheinlich 8 Wochen oder länger zurück.

Fall 6 - Nr. 12909/56 - Ruth U. 20 J.

Einweisung durch das Gesundheitsamt. F. A.: Mutter Unterleibskrebs, Vater lebt getrennt. E. A.: Masern, Keuchhusten, Mumps, Verbrennung 2. Grades li. Fußrücken. Letzter G. V. nach eigenen Angaben vor 4 Monaten. Unklare Verhältnisse, wohnungslos. Vor 4 Monaten stationär wegen Angina behandelt; dabei wurden schwach positive Seroreaktionen festgestellt. Keine spezifische Behandlung. Vor 5 Wochen wegen Go - Adnexitis mit 3,2 Mega E. Penicillin behandelt. Dabei Seroreakt.: MK +/++ Kahn ++ Cit -. SOP ohne path. Befund. Verlauf: Keine JHR zu Beginn der Omnacillinbehandlung mit insgesamt 12 Mega E. Bei der andernorts vorgenommenen Go-Behandlung wurde ein Fieberanstieg nicht vermerkt.

Es handelte sich um eine L lat. seropos. mit länger zurückliegendem Infektionstermin.

Diskussion

Die Übereinanderprojektion der 77 Fieberkurven aus der ersten Gruppe (Abb. 1 - 4) gibt durch die massierte Darstellung einen guten Überblick über den zeitlichen Ablauf der JHR nach dem Beginn der spezifischen Behandlung. Setzt man voraus, daß ein optimaler Penicillin-Blutspiegel etwa nach 10 bis 40 Minuten erreicht ist, was bei den Untersuchungen u. a. von Henneberg und auch von Poncet an wassergelöstem Penicillin festgestellt wurde, so ergibt sich doch noch eine Verzögerung bis zur Fieberauslösung, die gewissen individuellen Schwankungen unterworfen ist, wie es uns im übrigen von der Anwendung künstlichen Fiebers mit Pyrifer geläufig ist. Der höchste Gipfel des Fiebers in unserer Abb. 1 liegt auf der Linie von 12 Std. nach Beginn der Behandlung, d. h. nach der ersten P-Injektion. Die Breitenstreuung von 4 bis 48 Std. entspricht den Angaben in der Lite-

ratur, die Luger in besonderer Vollständigkeit zusammengestellt hat. Diese Streuung wird verständlich, wenn man die Untersuchungen von Vaccari heranzieht, der (bei Kaninchen) nach 48 Std. keine Spirochäten mehr fand; bei Astvacaturov und Lejbman waren sie im Mittel nach 10,6 Std. (beim Menschen) aus frührsyp. Herden verschwunden. Sie lösen sich offenbar restlos auf, wie Ovcinnikov u. Zelikova im Elektronenmikroskop feststellten, aber nicht schlagartig, sondern erst nach morpholog. Veränderungen im Verlauf weniger Stunden.

Frühere Behandlungen mit Neo S oder Wismut schränken die Fieberreaktionen ein oder lassen die Temperaturen auf Werten unter 38° bleiben. Tritt zu Beginn einer zweiten Kur nochmals eine Fieberzacke auf, so ist demnach anzunehmen, daß die L. noch nicht zum Stillstand gekommen oder ein neuer Infekt erfolgt ist.

Es gibt über das Auftreten von JHR keine befriedigende Aussage, wenn - wie in der Literatur oft verfahren wird - ein beliebiges Krankmaterial addiert und die Prozentzahl der Reaktionen ausgerechnet wird. Deshalb ist hier versucht worden, bei den verwerteten Fällen Infektionstermin, Vorgeschichte, klinischer Verlauf einschließlich fortlaufender Fiebermessungen sowie sonstige Begleitumstände zu berücksichtigen.

Die Fälle aus der zweiten Gruppe (Rudolf-Virchow-Krankenhaus) zeigen um wenigens häufigere Temperaturerhöhungen, was nicht wundernimmt, da es nur vorher unbehandelte Fälle sind. Sie sind leichter einzuordnen, da nur 4 atypische Kurven dabei sind. Auch hier verteilen sich die fieberlosen Verläufe wieder vorwiegend auf frühe LI-Fälle oder solche mit zweifelhaftem, z. T. lange zurückliegendem Infektionstermin.

Da der mutmaßliche Infektionstermin immer einen der unsichersten Werte darstellt, wurde bei der ersten Zusammenstellung des Materi-

als aus beiden Gruppen bewußt nur das in diesem Zusammenhang verwertbare Material benutzt. Wie die Abb. 5 zeigt, ergibt sich doch eine starke Häufung der Fieberreaktionen zwischen der 3. und 15. Woche, vielleicht auch noch etwas weiter, denn die geringen Fall-Zahlen in der 16. und 17. Woche machen die Angaben hier unsicher. In der zweiten Zusammenstellung (Abb. 6) zeigt die breite, stumpfe Pyramide bei den späteren L II - Fällen deutlich, daß die Fieberwerte abnehmen, offenbar proportional dem Abklingen der klinischen Erscheinungen und der Zunahme der Antikörperbildung im Rahmen der immunbiologischen Vorgänge.

Die Angaben in der Literatur über die höchsten Temperaturen beim Übergang zwischen L I und L II werden ergänzt und bestätigt. (Daeschlein, Höfer - Biehler). Die Zuordnung der Fieberwerte auf Abb. 5 und 6 zu der Dauer der Erkrankung soll dieses in graphisch übersichtlicher Form verdeutlichen.

Das Fieber bleibt nicht nur bei Unterschreitung einer gewissen "Schwellendosis" (nach Moore u. Farmer) aus - was in der Praxis ohne Belang ist, da so gering nicht dosiert wird - sondern auch bei Therapiebeginn in der ersten Phase der Inkubationszeit und schwächt sich später im weiteren Verlauf der L II Periode langsam wieder ab.

Man könnte darin einen Beweis für die Abhängigkeit von der Anzahl der Spirochäten erblicken, wie auch Pardo u. Tucker sowie Putkonen u. Rehtijävi angenommen haben. Das trifft sicher für die ersten Tage nach dem Infekt zu. Nach der 15. Woche spielen möglicherweise auch andere Faktoren, individuelle Verschiedenheiten und Immunisationsvorgänge mit zunehmender Antikörperbildung, absinkender Spirochätenzahl im Blut, in den Lymphbahnen und im Gewebe eine Rolle.

Fast scheint es so, daß nach der 18. Woche mit einigen wieder schwach in Erscheinung tretenden subfebrilen Temperaturen sich noch einmal eine Nachschwankung entsprechend dem wellenförmigen Verlauf der unbehandelten Lues ergibt, jedoch täuscht hier die zeichnerische Zusammendrängung von 10 Fällen, denn nur in zwei Fällen wird die Temperatur von $37,5^{\circ}$ gering überschritten.

Während bei den fotografischen Projektionen aus dem Krankengut der ersten Gruppe der zeitliche Ablauf des Fiebers in seiner Gesetzmäßigkeit deutlich wird, deutlicher als bei der Herausstellung einzelner Kurven wie z. B. bei Barjaktarovič u. Damjanovič, zeigen die auf Abb. 5 ersichtlichen Zusammenhänge doch im großen und ganzen eine an- und absteigend verlaufende Kurve der Fieberhöhen, deren Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Infektionstermins wahrscheinlich ist. Auch aus diesen Fallzahlen ergibt sich nach der Tabelle auf Seite 26 eine brauchbare Aussage hinsichtlich der Häufung von Temperaturen über $37,5^{\circ}$ in der 5. bis 10. Woche post infectionem (45 von 47 Fällen, d. h. ein Prozentsatz, der etwa zwischen 82 und 100% liegt).

Mit dem Ausfall der serologischen Reaktionen ließen sich die Fieberreaktionen nicht in Beziehung setzen. Gelegentlich wurden die Reaktionen im Anschluß an die Fieberzacke positiv. Der treponemen-Immobilisationstest stand bei den herangezogenen Fällen noch nicht zur Verfügung.

Zusammenfassung

Nach einem Überblick über die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen hinsichtlich der Jarisch-Herxheimer-Reaktion wird auf die Abhängigkeit dieser Reaktion von den einzelnen Syphilis-Behandlungsarten eingegangen und dabei besonders Fieber und leichte Temperaturschwankungen berücksichtigt. Anhand von 202 eigenen Fällen wird die in der Literatur vertretene Meinung bestätigt, daß bei der z. Zt. üblichen Antibiotica-Behandlung der Syphilis die JHR im klassischen Sinne,

d.h. mit Verstärkung des Exanthems, Provokation der klinischen Manifestationen und toxischen Begleiterscheinungen, seltener, als reine Fieberreaktion jedoch regelmäßiger auftritt. Bei zweistündlich vorgenommenen Temperaturmessungen wurden bei 76% der Patienten im Verlaufe einer antiluischen Behandlung Erhöhungen der Körpertemperatur ermittelt und in Kurven aufgezeichnet. Dabei zeichneten sich gewisse Gesetzmäßigkeiten ab. Die ersten Fieberreaktionen traten in der zweiten Woche post infectionem auf, die höchsten und prozentual häufigsten zwischen der 5. und 10. Woche, während nach der 16. Woche kaum noch nennenswerte Temperatursteigerungen beobachtet werden konnten. Es ergab sich eine Parallele zu dem Verschwinden der klinischen Manifestationen.

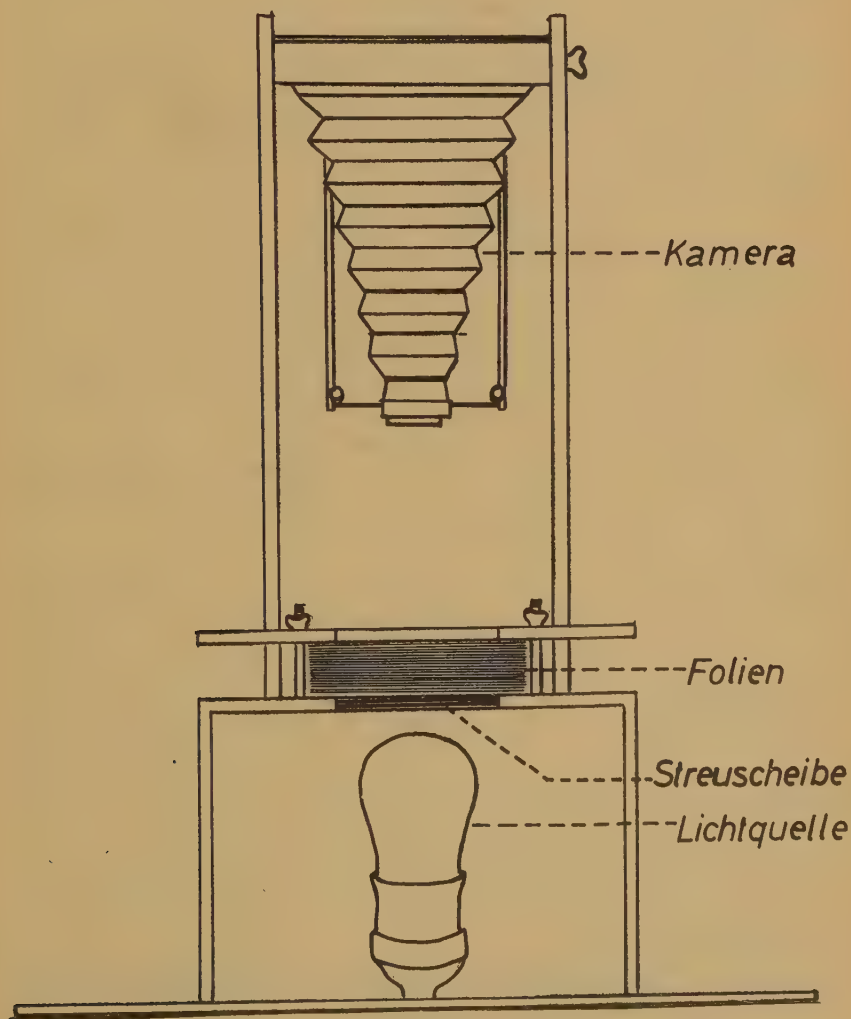
Während von den in der 5. bis 10. Woche nach der Infektion erstmalig zur Behandlung kommenden L - Patienten fast 100% JHR - Fieberzacken oder wenigstens Temperaturerhöhungen über 37,5° zeigten, wurde dies nur in etwa 50% der Fälle bei den in der 3. bis 5. oder 11. bis folgenden Wochen zur Behandlung kommenden Patienten festgestellt.

Insgesamt konnten hierfür von 202 Patienten 113 ausgewertet werden, wobei nur diejenigen berücksichtigt wurden, deren Infektionstermin sich mit einiger Wahrscheinlichkeit genau ermitteln ließ.

Nach der Temperaturkontrolle während einer Syphilis - Erstbehandlung sind dementsprechend Schlußfolgerungen möglich, in welchem Stadium oder Zeitpunkt man die L therapeutisch erfaßt hat und welche Zeit seit der Infektion vergangen ist. An dem Beispiel von 6 Krankengeschichten wird erläutert, welchen Wert diese Schlußfolgerungen für die Beurteilung der Fälle im einzelnen gewinnen können.

Es wird empfohlen, bei jeder nach Anwendung von Antibioticis auftretenden Temperaturerhöhung sämtliche sonstigen diagnostischen Möglichkeiten zur Feststellung einer möglichen Lues auszuschöpfen. Für

die Erfassung solcher leicht unbemerkt bleibenden Temperatursteigerungen genügt im allgemeinen eine zweistündliche Fiebermessung während der ersten 24 Stunden einer Antibiotica - Behandlung.



Einfaches Verfahren zur fotografischen Projektion mehrerer Kurven übereinander.

Literatur

- Alexander, G.: Handbuch der Haut- u. Geschl. Kr. v. Jadassohn Bd. XVII S. 668.
- Astvacaturov, K. R. u. V. I. Lejbman: (russisch) Vestn. Venerolog. H. 5 S. 27 (1950) zit. Zentr. Bl. Haut- u. Geschl. Kr. 77 S. 337 (1951).
- Barjaktarovič, N. J. et Damjanovič, R.: (Clin. Dermato-Vénérol. Fac. de Méd. Belgrade) Srpski Arch. celok. Lekarst 49 S. 545 und franz. Zusammenfassung S. 550.
- Beck, F.: Zeitschr. f. Haut- und Geschl. Kr. 4 S. 101 (1947).
- Butterly J. M. and L. Fishman: J. Amer. Med. Assoc. 148 S. 370 (1952)
- Campbell: Penicillin Therapie and Control in 21th Army Group S. 230
- Cartia: Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschl. Kr. 19 (1926).
- Crawford, G. M.: "Syphilis" New Engl. J. Med. 240, 374 u. 422 (1949) zit. von A. Wiedemann Handb. der Haut- u. Geschl. Kr. Jadassohn E Werk Bd. VI, 2 A S. 155.
- Daddi, G. und M. Corda: Giorn. ital. Tbc. 11 S. 347 (1957) ref. v. A. Hirsch Zentr. Bl. Tbc. Forsch. 78 S. 280 (1958)
- Daeschlein, G.: Zeitschr. f. Haut- u. Geschl. Kr. 8 S. 437 (1950).
- Dattner, B.: The management of neurosyphilis, New York (1944)
- Dub, L.: Schweiz. med. Wschr. 36 S. 789 (1945)
- Duperrat, B.: Bull. soc. franc. Derm. Syph. 65, S. 593 (1958).
- Beerman, H., J. H. Stockes and E. Stannard: Amer. J. Syph. 37 S. 237 (1953)
- Farmer, T. W.: J. Amer. med. Assoc. 138 S. 480 (1948).
- Fegeler, F.: Hautarzt 8 S. 176 (1957).

- Froitzheim, G.: Inaug. Diss. Köln 1948 "Die JHR in der Penicillintherapie und ihre Verwendung in der Luesdiagnose".
- Fust, B.: Die Medizinische S. 470 (1958).
- Gans: Histopathologie der Syph. Handb. d. Haut- u. Geschl. Kr. v. Jadassohn Bd. XVI, 1 S. 275.
- Girard, R. et J. Jaubert: Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 57 S. 242 (1950).
- Gougerot, H.: Verhandlg. 9. Intern. Kongr. Derm. 1, 244 (1935).
- Graciansky, P. de et Ch. Grupper: Semaine Hôp Paris, S. 2889 (1953).
- Graciansky, P. de, Ch. Grupper, P. Lefort et B. Crenier: Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 59 S. 97 (1952).
- Graciansky, P. de, Ch. Grupper, J. Balter, J. Cornu et J. Aubert: Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 59 S. 318 (1952).
- Graciansky, P. de, Ch. Grupper, P. Lefort et R. Bouchard: Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 58 S. 510 (1951).
- Harvey, H. P. B. and H. J. Salomon: ref. v. Drasche Zentr. Bl. Tbc. Forschg. 79 S. 196 (1958).
- Henneberg, Martin und Rost: Arch. f. Derm. u. Syph. 186, 2 S. 192 (1948).
- Herxheimer, K. und R. Schonfeld: Med. Kl. 36, S. 1400 (1910).
- Herxheimer, K. und Krause: Dtsch. Med. Wschr. S. 895 (1902).
- Heuck: Handbuch d. Haut-u. Geschl. Kr. v. Jadassohn Bd. XVIII, S. 738 u. 745.
- Heyman, A., W. H. Sheldon and L. D. Evans: Brit. J. vener. Dis. 28 S. 50 (1952).
- Hockenga and Farmer: Recent advances in the study of the vener. dis. Washington D. C. April 8-9 (1948).

- Hoede, Bauer u. Ebinghaus: Med. Kl. 19 S. 443 (1946).
- Höfer, K. u. H. Biehler: Hautarzt 2 S. 417 (1951)
- Hollander, D.H., T.B. Turner and E.E. Nell: Bull. Johns Hopk. Hosp. 90 S. 105 (1952).
- Holzel, A. Brit. J. vener. Dis. 32 S. 175 (1956).
- Inceday, C.K.: Ref. v. Kern Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschl. Kr. 88 S. 100 (1954).
- Irrgang, S. and E.R. Alexander: Amer. J. Syph. 37 S. 247 (1953).
- Jadassohn, J.: Handbuch d. Vener. Krankh. v. W. Ebstein u. J. Schwalbe Bd. III, 1 S. 580 (1900).
- Jarisch: Ad. Wiener Med. Wschr. 17 (1895).
- Kogoy, F.: Arch. f. Derm. u. Syph. 191 S. 343 (1950).
- Kolle, Zieler: Handbuch d. Salvarsantherapie 1924.
- Krantz, W.: Münchner Med. Wschr. 1930 II S. 2074.
- Langer, E.: Arch. f. Derm. u. Syph. 189 S. 99 (1949) und 191 S. 337 (1950).
- Langer, E., G. Daeschlein u. W. Waterstraat: Derm. Wschr. 122 S. 687 (1950)
- Levaditi, C., A. Vaisman et D. Rousset-Chaband: Bull. Acad. Méd. (Paris) III S. 120 (1938) S. 191.
- Luger, A.: Handb. d. Haut- u. Geschl. Kr. v. Jadassohn E Werk Bd. VI S. 1625.
- Merklen, F.P. et F. Cottenot: Paris méd. S. 389 (1951).
- Mierzwinski, T.: (polnisch) Przegl. Derm. Wener. 6 S. 473 ref. Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschl. Kr. 95 S. 273 (1956).
- Miescher, G.: Arch. f. Derm. u. Syph. 189 S. 14 (1949) und 191 S. 267 (1950).
- Moore, J.E.: Hautarzt 2 S. 83 (1951)
- Mooser, H.: Ergebn. d. Mikrobiol., Immunitätsforsch. u. exper. Therapie 31 S. 184 (1958)

- Müller, E.: Handb. d. Haut- u. Geschl. Kr. v. Jadas-
sohn Bd. XIX S. 318.
- Müller, H.: Handb. d. Haut- u. Geschl. Kr. v. Jadas-
sohn Bd. XVIII S. 339.
- Nakakome, Yoshiwo: zit. v. Aretz Zentr. Bl. f. Haut- u.
Geschl. Kr. 102 S. 335 (1958/59).
- Neisser, A.: Ref. v. Blumenthal Med. Kl. 36
S. 1428 (1910).
- Oppenheim: Klin. Wschr. 24 S. 1237 (1922).
- Ovcinnikov, N. M. u.
R. L. Zelikova (russisch) Vestn. Vener. H. 1 S. 18 (1951)
Ref. Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschl. Kr. 82
S. 389 (1953).
- Pardo, O. A. and
H. A. Tucker: Amer. J. Syph. 33 S. 225 (1949).
- Pastinsky, J. u.
L. Vânos: Ref. v. Ludwig Zentr. Bl. f. Haut- u.
Geschl. Kr. 82 S. 326 (1953).
- Perin, L., J. F. Vieu
et F. Blez: Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 59
S. 452 (1952).
- Poncet, R. von: Therapie d. Gegenw. 8 S. 227 (1949)
- Putkonen, T.: Derm. Wschr. 46 S. 313 (1951).
- Putkonen, T. und
K. Rehtijärvi: Acta Dermato-Venerologica S. 503
(1950).
- Riehl, G., K. Hekele
und O. Lofferer: Derm. Wschr. 7 S. 161 (1960).
- Rille: Dtsch. Med. Wschr. 6 S. 98 (1903)
- Rodriquez, S., S. Wein- Arch. of Dermat. 66 S. 59 (1952)
stein and G. E. Park-
hurst:
- Schönfeld, W.: Hautarzt 2 S. 427 (1951)
- Schürmann, H. und
G. Greipel: Zeitschr. f. Hautkr. S. 7
(1947)
- Seabra, A. de : Sur un nouvel aspect de la réaction
d'Herxheimer Diss. Bordeaux
1951-52 Nr. 34
- Sheldon, W. H.,
A. Heyman and
L. D. Evans : Amer. J. Syph. 36 S. 77 (1952)

- Siebert, G.: Med.Kl. 26 S.1177 (1960).
- Sutton, R.L. and Diseases of the skin
Sutton, R.L. Jr. : S.1235 (1939).
- Taggart, S.R., Amer.J.Syph. 36
M.J. Romansky and S. 174 (1952)
G.S. Landman:
- Takahashi: Jap.J.Derm. 67 S.507 (1957) Ref.
Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschl. Kr. 100
S. 347 (1958).
- Thomas, E.W.: Derm. Wschr. 122 S.687 (1950).
- Thomas, E.W.: Syphilis, its cours and management,
New York Macmillan & Co. 1949.
- Thomas, E.W.: Hautarzt 1 S.65 (1950).
- Vaccari, R.: Atti 37 Congr. Soc. Ital. Dermat. (Mi-
nerva d dermat. Coll. monogr. Nr. 1)
S. 243 (1951).
- Vonkennel, J.: Dtsch. Med. Wschr. 80 S.308 (1955).
- Wechselmann, W.: Ref. v. Bruck Med. Kl. 36 S.1428
(1910).

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 18.10.1916 in Dresden als Sohn des in Berlin lebenden Kaufmanns Richard von Poncet und seiner Ehefrau Carla geb. Völcker, Lehrerin in Berlin. Nach Besuch einer Privatvorschule und des Kirschner-Reform-Realgymnasiums in Berlin machte ich Ostern 1936 das Abitur. Nach einem halben Pflichtjahr Arbeitsdienst begann ich im November des gleichen Jahres an der Friedrich-Wilhelm Universität in Berlin das Studium der Medizin, das ich trotz Unterbrechung wegen Einberufung zum militärischen Kriegsdienst 1942 mit der Ablegung des Staatsexamens beendete. Danach folgte Kriegsdienst als Truppenarzt in Berliner Lazaretten, später an der Ostfront und bis Oktober 1946 sowjet-russische Kriegsgefangenschaft. Nach Rückkehr aus der Gefangenschaft war ich Assistenzarzt auf der Inneren, der Gynäkologischen und der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit. Am 25. August 1951 erhielt ich die Facharztanerkennung für Haut- und Geschlechtskrankheiten. Seit 1952 bin ich beamteter Arzt im öffentlichen Gesundheitswesen.

Die vorliegende Arbeit geht auf Anregung durch Herrn Prof. Dr. Langer zurück und wurde nach dessen plötzlichem Tode in dankenswerter Weise von Herrn Prof. Dr. Spier weiter gefördert.

